

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑪ Numéro de publication : **0 462 884 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : 91401624.1

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07K 5/08, A61K 37/43**

⑳ Date de dépôt : 18.06.91

③① Priorité : 18.06.90 FR 9007559

④③ Date de publication de la demande :
27.12.91 Bulletin 91/52

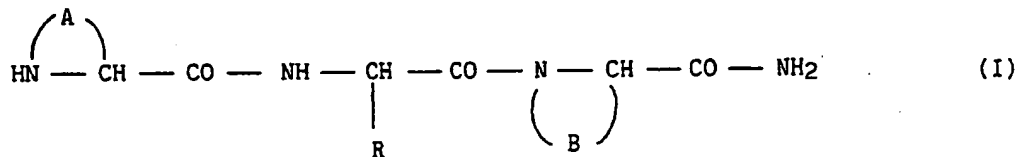
⑥④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)
Inventeur : Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)
Inventeur : Portevin, Bernard
6 rue Frédéric Passy
F-78990 Elancourt (FR)
Inventeur : Herve, Yolande
16 rue Eichenberger
F-92800 Puteaux (FR)
Inventeur : Lepagnol, Jean
5 rue de Viaminck
F-78400 Chatou (FR)

⑤④ Dérivés de TRH, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤⑦ L'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente avec les atomes de carbone et d'azote avec lesquels il est lié un groupement cycloamidique, tel que défini dans la description,

B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique saturée telle que définie dans la description,

R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué, un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué, un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle, un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué,

leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

EP 0 462 884 A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés peptidiques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Il est désormais largement reconnu que le système cholinergique exerce une influence bénéfique majeure vis-à-vis des phénomènes mnésiques, tant de mémorisation que de remémoration. De même, il est bien connu que le système noradrénergique est étroitement impliqué dans les facultés de concentration et d'attention. Ces deux systèmes sont déficients lors du vieillissement cérébral et sont très vulnérables lors de maladies dégénératives aiguës ou progressives telles que la démence d'Alzheimer et l'accident vasculaire cérébral.

D'autre part, parmi les peptides naturels, la TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone) est capable de faciliter la neurotransmission cholinergique, notamment en favorisant la synthèse du neuromédiateur lorsque celle-ci est rendue déficitaire ou en exacerbant l'effet central d'un agoniste cholinergique.

Toutefois, la TRH apportée de façon exogène reste peu active du fait de sa dégradation rapide dans l'organisme.

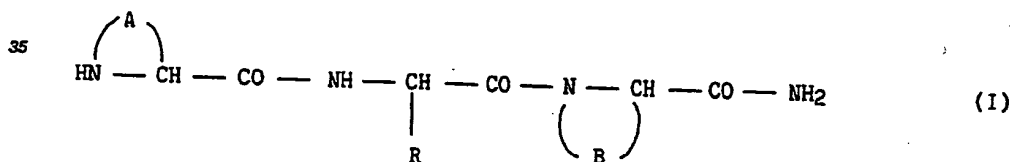
C'est pourquoi, des analogues tripeptidiques ont été décrits afin d'augmenter de façon importante les effets cholinergiques du peptide naturel.

C'est le cas par exemple des tripeptides décrits dans les brevets FR 2.187.155, 2.287.916, 2.266.515 et 2.345.448 dans lesquels le reste pyroglutamyle est remplacé par un autre reste d'acide hétérocyclique carboxylique qui possèdent des propriétés anti-convulsivantes et anti-dépressives. Enfin, le brevet FR 2.585.709 décrit des peptides dans lesquels le reste prolinamide est remplacé par une structure bicyclique saturée et qui sont capables de stimuler la synthèse d'AMP cyclique au niveau du tissu cérébral. Toutefois, ces dérivés n'ont pratiquement aucune activité lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Les composés de la présente invention se sont montrés particulièrement intéressants par l'intensité de leurs propriétés à faciliter la neurotransmission cholinergique puisque ces propriétés s'exercent jusqu'à des doses 50 fois plus faibles que celles de la TRH administrée en référence et de façon beaucoup plus prolongée. Cette intensité d'effet facilitateur est retrouvée de la même manière vis-à-vis de la neurotransmission noradrénergique.

Ainsi, les composés de l'invention peuvent améliorer les performances mnésiques et cognitives grâce à la facilitation simultanée cholinergique et noradrénergique. Ils sont donc utiles pour le traitement des troubles comportementaux et constitutifs associés au vieillissement et aux maladies dégénératives neuronales, aiguës ou chroniques, comme par exemple la maladie d'Alzheimer, l'accident vasculaire cérébral, le traumatisme spinal ou la sclérose amyotrophique latérale.

L'invention concerne plus particulièrement de nouveaux dérivés à structure cycloamidique répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle:

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

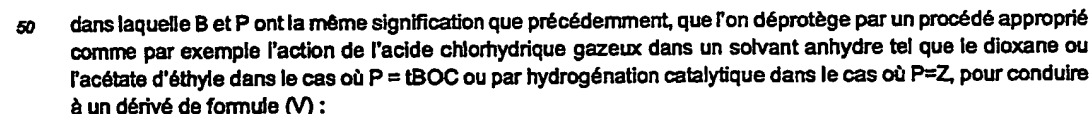
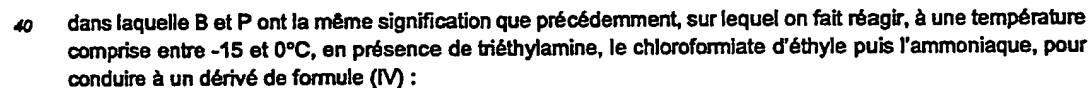
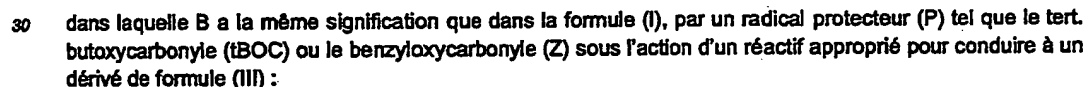
- un groupement 2-oxoperhydroazepin-7-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazocin-8-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazonin-9-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazecin-10-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,4,7-tétrahydrobenzo[e]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,6,7-tétrahydrobenzo[d]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,5,6,7-tétrahydrobenzo[c]azepin-7-yl

B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique choisie parmi les structures suivantes :

- 2-azabicyclo [2.2.1] heptane,
- 2-azabicyclo [2.2.2] octane éventuellement substitué en position 1 et 4 par un ou deux groupements alkyles (C1-C4) linéaires ou ramifiés,
- perhydroindole,
- perhydroisoindole,
- indoline,
- isoindoline,

10 - un atome d'hydrogène
- un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino ou un groupement guanidino,
- un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié,
15 - un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle,
- un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué par un groupement amino, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend aussi au procédé de préparation des dérivés de formule (I) caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :





10



20



37



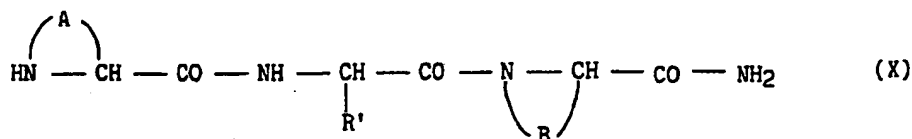
46



50

55

à un dérivé de formule (X)



dans le cas où A et B ont la même signification que dans la formule (I) et R' est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé ou guanidino protégé ou R' est un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé,

dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on déprotège par hydrogénation catalytique, par exemple, pour conduire à un dérivé de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes qui se manifestent avec une intensité très supérieure et à des doses bien inférieures à celles des dérivés de l'art antérieur.

Ainsi, dès les doses de 0,1 à 0,3 mg/kg, les dérivés de l'invention facilitent la neurotransmission cholinergique centrale d'une part en restaurant la capture de choline à haute affinité, paramètre limitant de la synthèse d'acétylcholine, lorsque celle-ci est rendue déficiente expérimentalement, et d'autre part en exagérant les effets cholinergiques centraux d'un agoniste muscarinique.

Aux mêmes faibles doses, ces dérivés facilitent la neurotransmission noradrénergique centrale en s'opposant à la perte des réflexes de retournement et des capacités de vigilance induite par un agoniste α₂, la xylazine.

Cette double facilitation permet aux dérivés de l'invention de favoriser à faible dose les capacités mnésiques et les facultés d'attention et motivation.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels d'addition à un acide pharmacologiquement acceptable seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

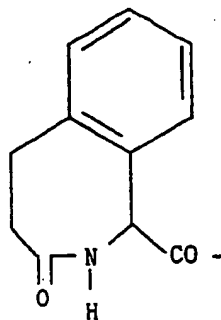
Parmi, les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration.

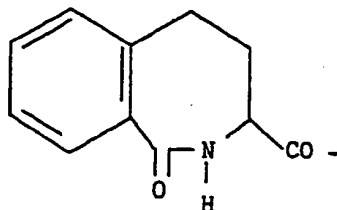
Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 300 mg pour un traitement en 1 ou 3 prises par 24 heures. Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les abréviations utilisées dans les exemples sont les suivantes :

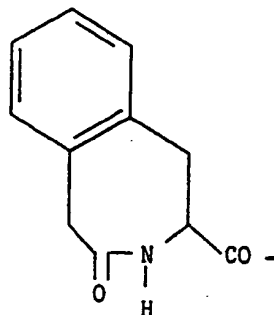
- AZEP à la place de 2-oxoperhydroazepin-7-carbonyl,
- AZOC à la place de 2-oxoperhydroazocin-8-carbonyl,
- AZON à la place de 2-oxoperhydroazonin-9-carbonyl,
- AZEC à la place de 2-oxoperhydroazecin-10-carbonyl,
- 3-oxoBzAZEP à la place de 3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazepin-1-carbonyl dont la formule développée est la suivante :



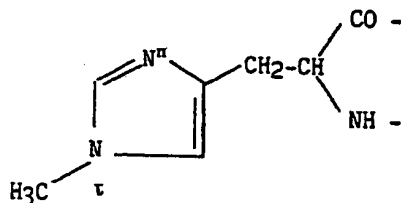
- 1-oxoBzAZEP à la place de 1-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépin-3-carbonyl dont la formule développée est la suivante :



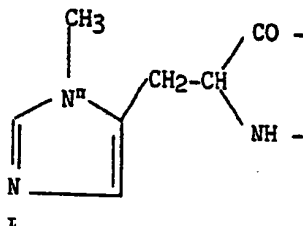
- 2-oxoBzAZEP à la place de 2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-3-benzazépin-4-carbonyl dont la formule développée est la suivante :



- (N^τ-Me)His à la place de 1-méthylhistidyle dont la formule développée est la suivante :



- (N^π-Me)His à la place de 3-méthylhistidyle dont la formule développée est la suivante :



- His à la place de histidyle,
 - Leu à la place de leucyle,
 - Lys à la place de lysyle,
 - Arg à la place de arginyle,
 - Gly à la place de glycyle,
 - Pyra à la place de (pyrazol-3-yl)alanyle,

- AmPyri à la place de (4-aminopyridin-2-yl)alanyle,
- ABH à la place de 2-azabicyclo [2.2.1.] heptane-3-carbonyl,
- Pro à la place de prolyle,
- BOC à la place de butoxycarbonyle,
- 5 - Z à la place de benzyloxycarbonyle,
- ABO à la place de 2-azabicyclo [2.2.2] octane-3-carbonyl,
- PHI à la place de perhydroindole-2-carbonyl,
- THIQ à la place de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine-3-carbonyl,
- ThiaPro à la place de 4-thiaprolyle,
- 10 - Lys/_z à la place de ϵ -N-benzyloxycarbonyl-lysyle,
- Arg/NO₂ à la place de N-nitro-arginyne.

EXEMPLE 1 : AZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "Isomère A"

15 Stade A : Ester activé de N-hydroxysuccinimide de (R,S)AZEP-OH

20 mmoles de AZEP-OH obtenu par saponification selon la méthode décrite par E. PERROTI et coll. (Ann. Chim., Rome, 56, (11), 1358, 1966) de l'ester éthylique correspondant lui-même obtenu selon la méthode décrite par C.J. LU et F.F. BLICKE (C.A. 52, 11086f) sont placées dans un tricol de 500 cm³ muni d'un thermomètre, et d'une garde à chlorure de calcium et contenant 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre.

20 L'ensemble est refroidi dans de l'eau glacée. 20 mmoles de N-hydroxysuccinimide dissoutes dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre sont alors additionnées sous agitation puis 20 mmoles de dicyclohexylcarbodiimide. L'agitation est maintenue 18 heures en laissant l'ensemble revenir à température ambiante. Après filtration de la dicyclohexylurée formée, le produit attendu est obtenu par évaporation du filtrat.

25 Rendement : 99 %

Stade B : (R,S)AZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

30 En utilisant la méthode de couplage peptidique décrite par G.W. ANDERSON et I.E. ZIMMERMAN (J.A.C.S., 85, 3039, 1963), on fait réagir 20 mmoles de (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate décrit dans la demande de brevet français 89.08672 avec 20 mmoles du composé obtenu au stade A.

Après traitement usuel et purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 90/10/1, on obtient le produit attendu.

Rendement : 78 %

35 Stade C : AZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

40 Le mélange d'isomères obtenu au stade précédent est séparé par CLHP préparative sur colonne Lichroprep RP-18 en utilisant comme éluant un mélange eau/acétonitrile/acide acétique dans les proportions 97,5/2,5/0,1. Les isomères, nommés "A" et "B" par ordre de sortie de colonne, sont obtenus sous forme d'acétates qui sont transformés en leurs bases par passage sur résine Amberlite IRA 93, puis évaporation et lyophilisation. La pureté isomérique du produit attendu est vérifiée par CLHP.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -26,8^\circ$ (c = 1 %, éthanol)

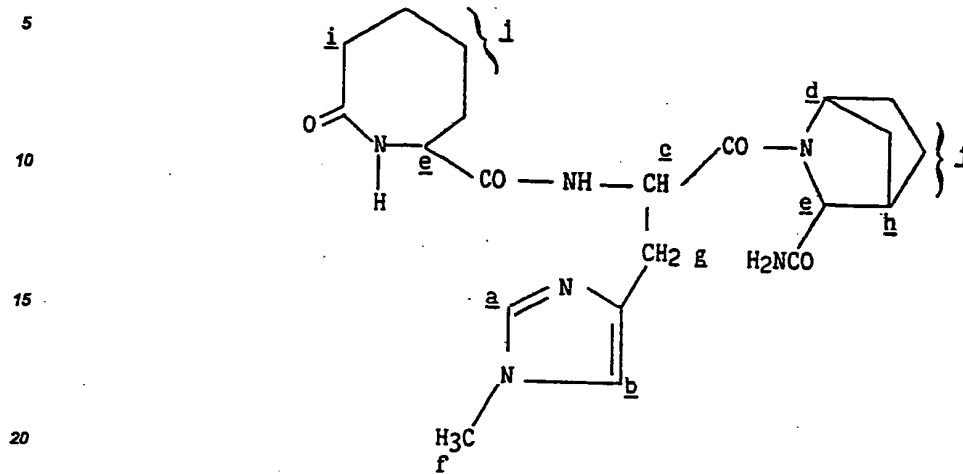
Microanalyse élémentaire :

45

	C %	H %	N %
Calculé	58,59	7,02	19,52
50 Trouvé	58,31	7,43	19,49

EXEMPLE 2 : AZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "Isomère B"

55 Les stades A, B, et C sont identiques à ceux de l'exemple 1. L'isomère "B" est obtenu au stade C, après élution de l'isomère "A" de l'exemple 1.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (D₂O)

- 25
- 30
- 35
- $\underline{a} \delta = 7,5 \text{ ppm (1H, s)}$
 - $\underline{b} \delta = 7,0 \text{ ppm (1H, s)}$
 - $\underline{c} \delta = 5,0 \text{ ppm (1H, m)}$
 - $\underline{d} \delta = 4,6 \text{ ppm (1H, m)}$
 - $\underline{e} \delta = 4,2 \text{ ppm (2H, m)}$
 - $\underline{f} \delta = 3,6 \text{ ppm (3H, s)}$
 - $\underline{g} \delta = 3,0 \text{ ppm (2H, d)}$
 - $\underline{h} \delta = 2,8 \text{ ppm (1H, m)}$
 - $\underline{i} \delta = 2,4 \text{ ppm (2H, m)}$
 - $\underline{j} \delta = 1,7 \text{ ppm (12H, m)}$

40 **EXEMPLE 3 : AZOC-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**

Stade A : Ester activé de N-hydroxy succinimide de (R,S) AZOC-OH

45 En procédant comme au stade A de l'exemple 1, mais en remplaçant l'ester éthylique de l'AZEP-OH par l'ester éthylique de l'AZOC-OH, obtenu selon la méthode décrite par C.J.LU et F.F. BLICKE (C.A. 52, 11086f), on obtient le produit attendu.

Rendement : 99 %

Stade B : (R,S)AZOC-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

50

En procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant l'ester activé de (R,S)AZEP-OH par l'ester activé de (R,S)AZOC-OH obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 63 %

55 **Stade C : AZOC-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**

La méthode de séparation et de purification des isomères est la même que celle employée au stade C de l'exemple 1, étant entendu que les isomères "A" et "B" sont ainsi nommés par ordre de sortie de colonne.

Microanalyse élémentaire :

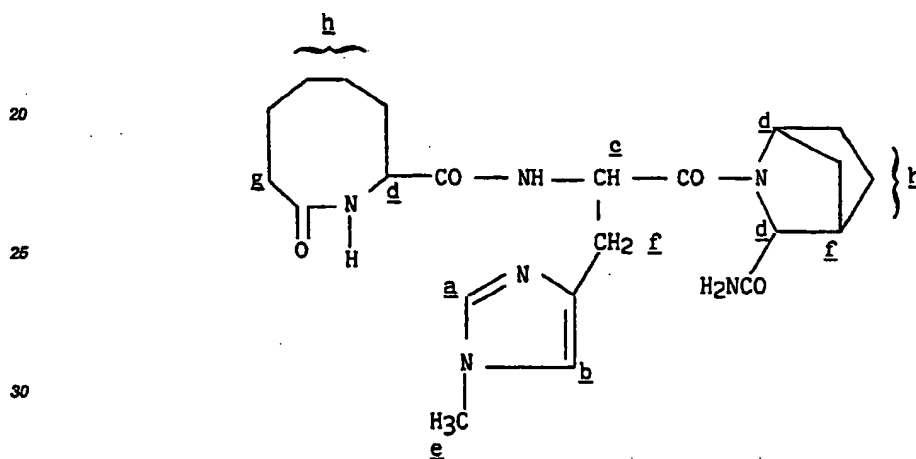
		C %	H %	N %
5	Calculé	59,44	7,26	18,91
	Trouvé	59,38	7,39	18,72

EXEMPLE 4 : AZOC-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

10 Les stades A, B et C sont identiques à ceux de l'exemple 3. La méthode de purification de l'isomère "B", obtenu après élution de l'isomère "A", est la même que celle utilisée pour l'isomère "A" de l'exemple 3.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃) :

15



35	a δ = 7,27 ppm (1H,s)	e δ = 3,63 ppm (3H,s)
	b δ = 6,65 ppm (1H,s)	f δ entre 3,22 et 2,85 ppm (3H,m)
	c δ = 4,90 ppm (1H,m)	g δ entre 2,45 et 2,20 ppm (2H,m)
	d δ entre 4,6 et 4,0 ppm (3H,m)	h δ entre 2,0 et 1,2 ppm (14H,m)

EXEMPLE 5 : (S)AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂

40

Stade A : (R,S)AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂

En procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate par le (S)His-(S)Pro-NH₂, dichlorhydrate, on obtient le produit attendu.

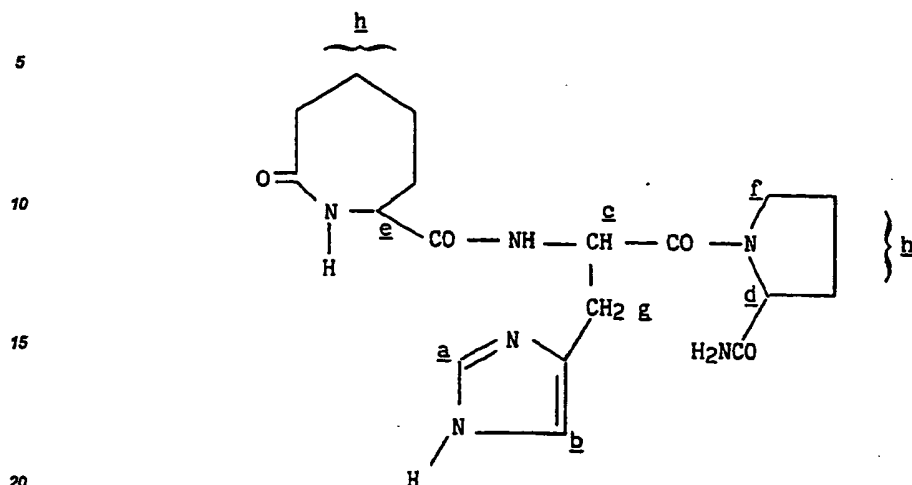
45 Rendement : 68 %

Stade B : (S)AZEP-(S)His(S)Pro-NH₂

50 La méthode de séparation et de purification des isomères est la même que celle employée au stade C de l'exemple 1. Le solvant d'élution utilisé est un mélange eau/acide acétique dans les proportions 99,8/0,2. Le composé de l'exemple 5 est le premier sorti de la colonne.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = -36,4^\circ$ (c = 1 %, éthanol)

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃).

25	<u>a</u> δ = 7,5 ppm (1H,s)	<u>e</u> δ = 4,05 ppm (1H,m)
	<u>b</u> δ = 6,9 ppm (1H,s)	<u>f</u> δ entre 3,6 et 3,2 ppm (2H,m)
	<u>c</u> δ = 4,6 ppm (1H,m)	<u>g</u> δ entre 3,1 et 2,4 ppm (2H,m)
	<u>d</u> δ = 4,25 ppm (1H,m)	<u>h</u> δ entre 2,4 et 1,2 ppm (12H,m)

30 **EXEMPLE 5a : (S)AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂****Stade A : (S)AZEP-OH**

35 Le produit attendu est obtenu après dérivatisation du (R,S)AZEP-OH par de la (S)(-)- α -méthyl-benzylamine, recristallisations du dérivé dans un mélange acétate d'éthyle/méthanol (90/10) puis hydrolyse.

Le pouvoir rotatoire de l'acide 2-aminopimélique obtenu après 5 heures de reflux en milieu chlorhydrique concentré du produit de dérivatisation est comparé à celui de l'acide 2-aminopimélique de configuration connue décrit par R. WADE et Coll. (J.A.C.S., 79, 648-652, 1957).

40 Pouvoir rotatoire de l'acide 2-(S)-aminopimélique : $[\alpha]_D^{20} = +21,5^\circ$ (c = 1 %, HCL5N)

Il permet de déduire que l'isomère obtenu de l'AZEP-OH est de configuration S.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D^{20} = +9,24^\circ$ (c = 1 %, éthanol)

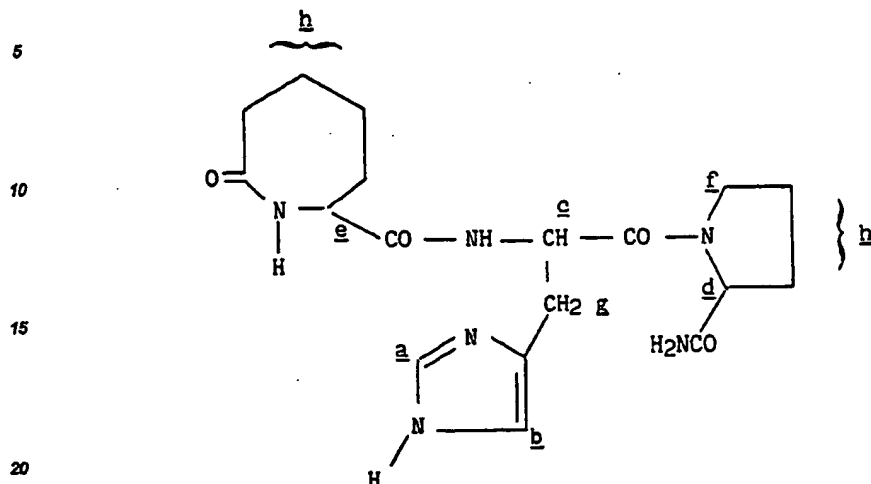
Stade B : (S)AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂

45 Le produit attendu est obtenu comme au stade A de l'exemple 5 mais en remplaçant le (R,S)AZEP-OH par le (S)AZEP-OH obtenu au stade précédent.

Les caractéristiques physicochimiques sont celles du composé de l'exemple 5.

50 **EXEMPLE 6 : (R)AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂**

Les stades A et B sont identiques à ceux de l'exemple 5. Le composé de l'exemple 6 est obtenu, après élution du composé de l'exemple 5.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃) :

25 a δ = 7,5 ppm (1H, s)

b δ = 6,9 ppm (1H, s)

c δ = 4,6 ppm (1H, m)

d δ = 4,25 ppm (1H, m)

e δ = 4,05 ppm (1H, m)

f δ entre 3,6 et 3,2 ppm (2H, m)

g δ entre 3,1 et 2,4 ppm (2H, m)

h δ entre 2,4 et 1,2 ppm (12H, m)

30 **EXEMPLE 7 : AZEP-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**

Stade A : (R,S)AZEP-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

35 En procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le (S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate décrit dans la demande de brevet français 89.08672, on obtient le produit attendu.

Le solvant d'éluion utilisé pour la séparation des isomères est un mélange eau/acide acétique dans les proportions 99,8/0,2.

Rendement : 64 %

40

45

50

55

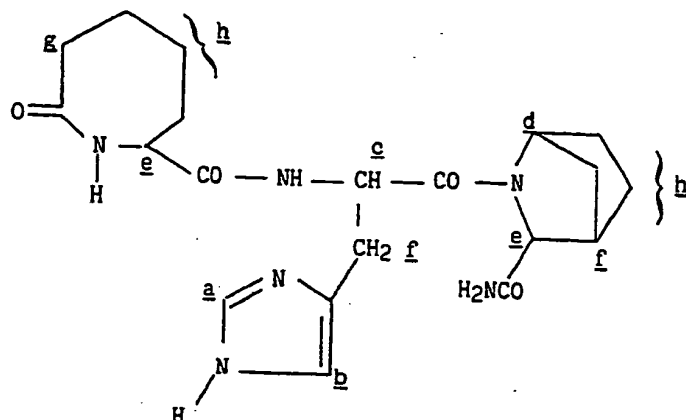
Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃) :

5

10

15

20



25

 $\underline{a} \delta = 7,55 \text{ ppm (1H, s)}$ $\underline{b} \delta = 6,85 \text{ ppm (1H, s)}$ $\underline{e} \delta = 4,8 \text{ ppm (1H, m)}$ $\underline{d} \delta = 4,55 \text{ ppm (1H, m)}$

30

 $\underline{e} \delta \text{ entre } 4,1 \text{ et } 3,9 \text{ ppm (2H, m)}$ $\underline{f} \delta \text{ entre } 3,1 \text{ et } 2,6 \text{ ppm (3H, m)}$ $\underline{g} \delta \text{ entre } 2,4 \text{ et } 2,1 \text{ ppm (2H, m)}$

35

 $\underline{h} \delta \text{ entre } 1,9 \text{ et } 1,2 \text{ ppm (12H, m)}$ **EXEMPLE 8 : AZEP-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"**

Les stades A et B sont identiques à ceux de l'exemple 7. L'isomère "B" est obtenu, après élution de l'isomère "A" de l'exemple 7.

40

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
45			
Calculé	57,68	6,78	20,18
Trouvé	57,99	6,57	20,40

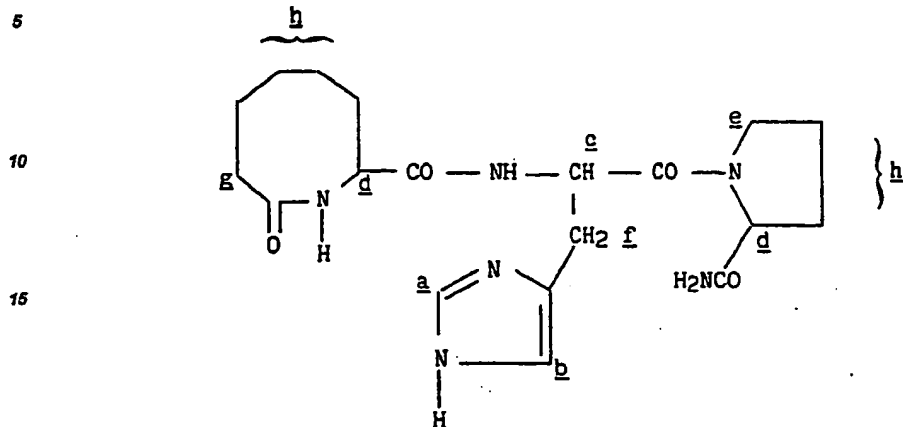
EXEMPLE 9 : AZOC-(S)His-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

50

En procédant comme au stade B de l'exemple 3, mais en remplaçant le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le (S)His-(S)Pro-NH₂ dichlorhydrate, on obtient le produit attendu.

Le solvant d'élution utilisé pour la séparation des isomères est un mélange eau/acide acétique dans les proportions 99,8/0,2.

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

25 a δ = 7,55 ppm (1H,s)

b δ = 6,9 ppm (1H,s)

c δ = 4,6 ppm (1H,m)

d δ entre 4,4 et 4,1 ppm (2H,m)

e δ entre 3,5 et 3,2 ppm (2H,m)

f δ = 2,9 ppm (2H,m)

g δ = 2,05 ppm (2H,m)

h δ entre 1,9 et 1,1 ppm (12H,m)

30 **EXEMPLE 10 : AZOC-(S)His-(S)Pro-NH₂ "isomère B"**

L'isomère "B" est obtenu, après élution de l'isomère "A" de l'exemple 9.

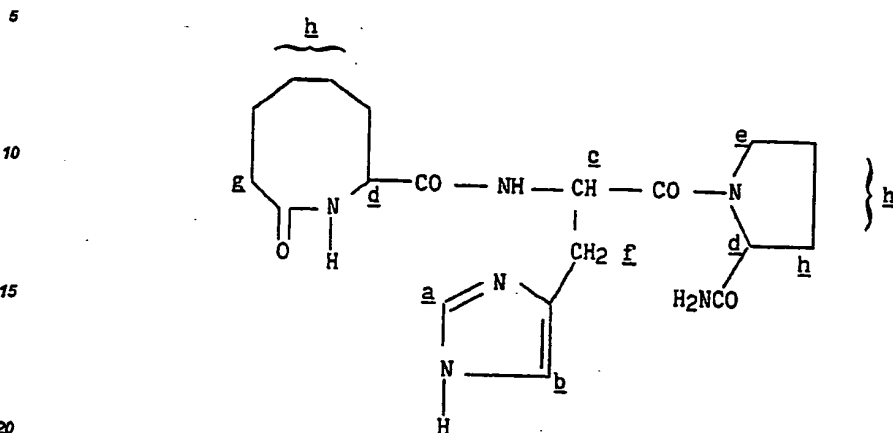
35

40

45

50

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

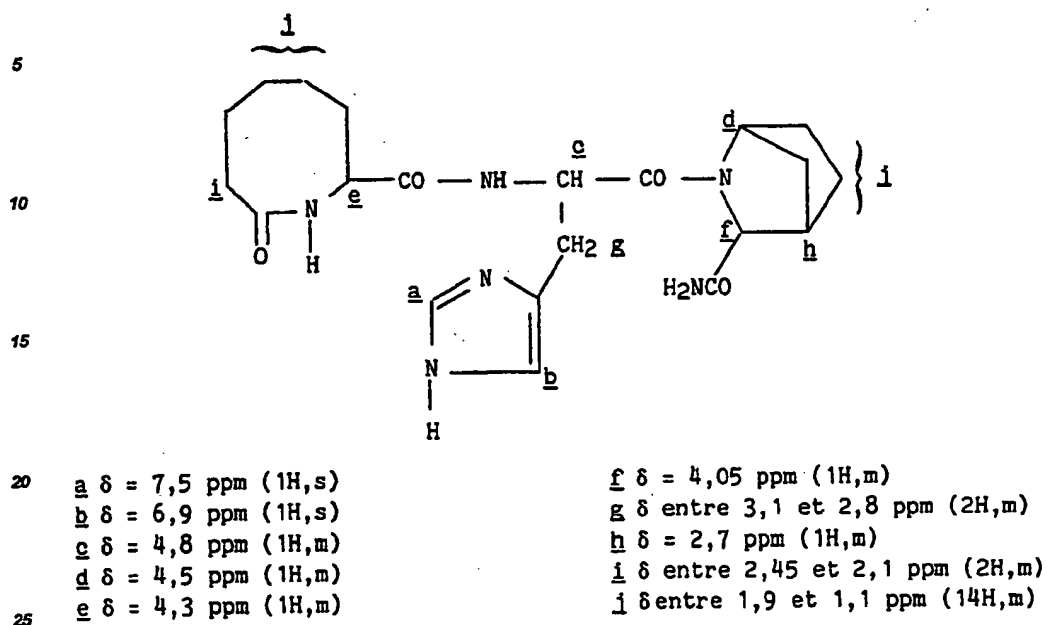
- 25
- | | |
|--|---|
| a δ = 7,55 ppm (1H,s) | e δ entre 3,5 et 3,2 ppm (2H,m) |
| b δ = 6,9 ppm (1H,s) | f δ = 2,9 ppm (2H,m) |
| c δ = 4,6 ppm (1H,m) | g δ = 2,05 ppm (2H,m) |
| d δ entre 4,4 et 4,1 ppm (2H,m) | h δ entre 1,9 et 1,1 ppm (12H,m) |

30

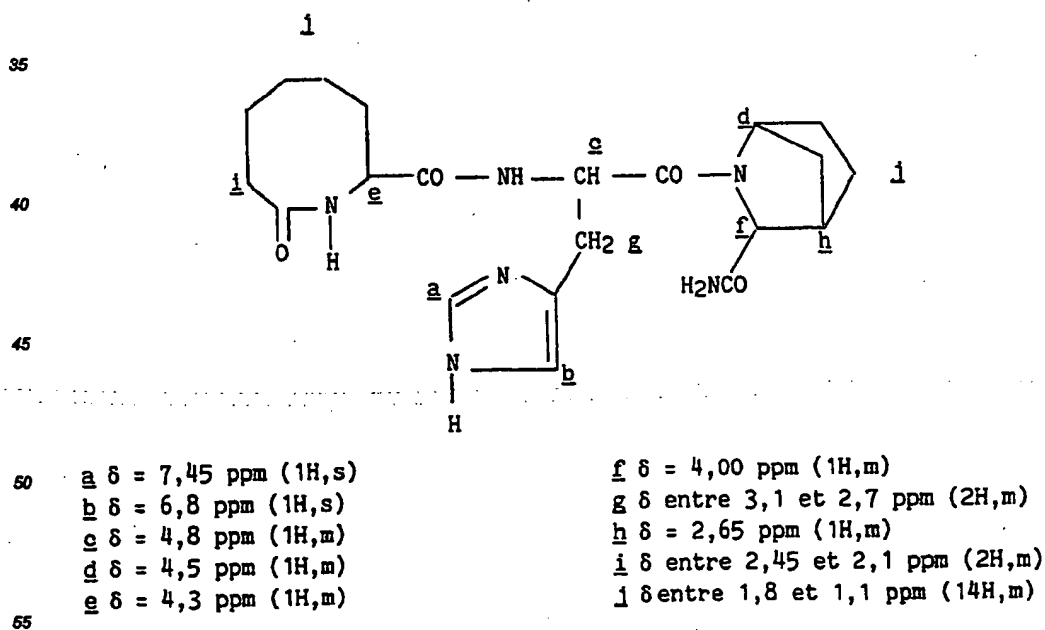
EXEMPLE 11 : AZOC-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

En procédant comme dans l'exemple 3 mais en remplaçant au stade B le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate, par le (S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate, on obtient le produit attendu. Le solvant d'éluion utilisé pour la séparation des isomères est un mélange eau/acide acétique dans les proportions 99,8/0,2.

35

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :**EXEMPLE 12 : AZOC-(S)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"**

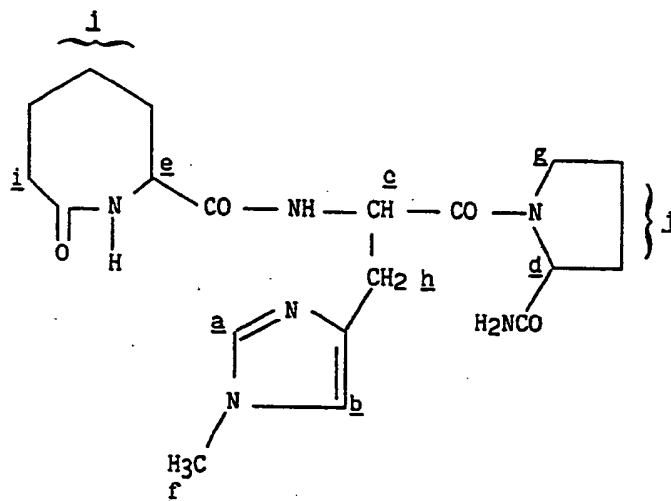
L'isomère "B" est obtenu, après élution de l'isomère "A" de l'exemple 11.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

EXEMPLE 13 : AZEP-(S)(N-Me)His-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant au stade B le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le (S)(N-Me)His-(S)Pro-NH₂ dichlorhydrate, on obtient le produit attendu.

(Solvant d'élution : eau/acide acétique : 99,8/0,2)

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

a δ = 7,5 ppm (1H,s)

b δ = 6,9 ppm (1H,s)

c δ entre 4,7 et 4,5 ppm (1H,m)

d δ entre 4,25 et 4,1 ppm (1H,m)

e δ entre 4,1 et 3,9 ppm (1H,m)

f δ = 3,6 ppm (3H,s)

g δ entre 3,5 et 3,2 ppm (2H,m)

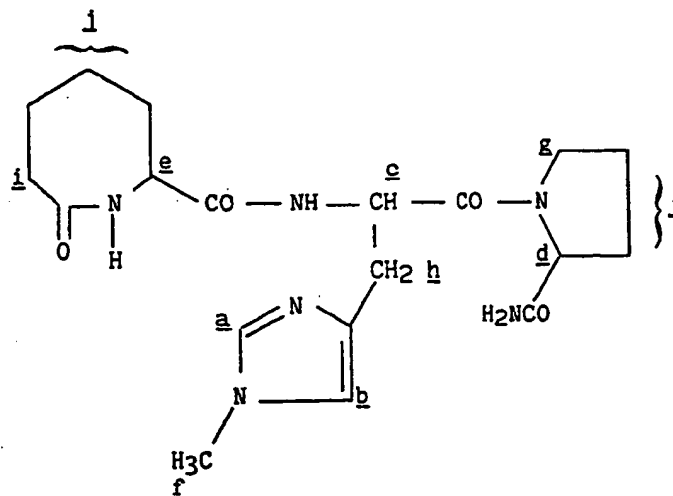
h δ entre 3,0 et 2,7 ppm (2H,m)

i δ entre 2,45 et 2,1 ppm (2H,m)

1 δ entre 2,1 et 1,3 ppm (10H,m)

EXEMPLE 14 : AZEP-(S)(N-Me)His-(S)Pro-NH₂ "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 13.

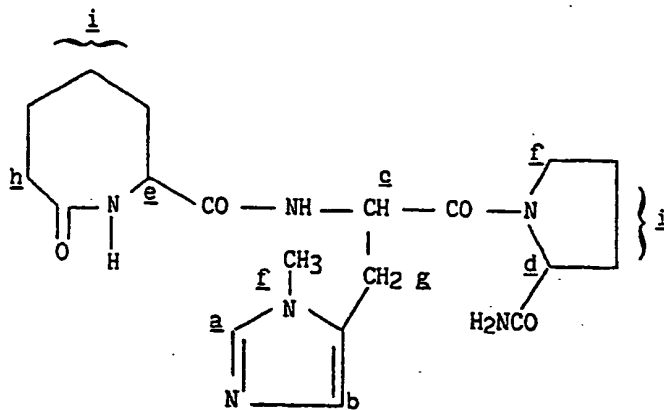
Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

- a δ = 7,5 ppm (1H,s)
b δ = 6,9 ppm (1H,s)
c δ entre 4,8 et 4,5 ppm (1H,m)
d δ entre 4,30 et 4,15 ppm (1H,m)
e δ entre 4,0 et 3,9 ppm (1H,m)
f δ = 3,6 ppm (3H,m)
g δ entre 3,4 et 3,2 ppm (2H,m)
h δ entre 3,0 et 2,6 ppm (2H,m)
i δ entre 2,40 et 2,2 ppm (2H,m)
1 δ entre 2,1 et 1,3 ppm (10H,m)

EXEMPLE 15 : AZEP-(S)(N^L-Me)His-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant au stade B le (S)(N^L-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate par le (S)(N^L-Me)His-(S)Pro-NH₂, dichlorhydrate, on obtient le produit attendu.

Rendement : 84 %

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

a δ = 7,5 ppm (1H,s)

b δ = 6,5 ppm (1H,s)

c δ = 4,85 ppm (1H,m)

d δ = 4,25 ppm (1H,m)

e δ = 3,95 ppm (1H,m)

f δ = 3,6 ppm (5H,m)

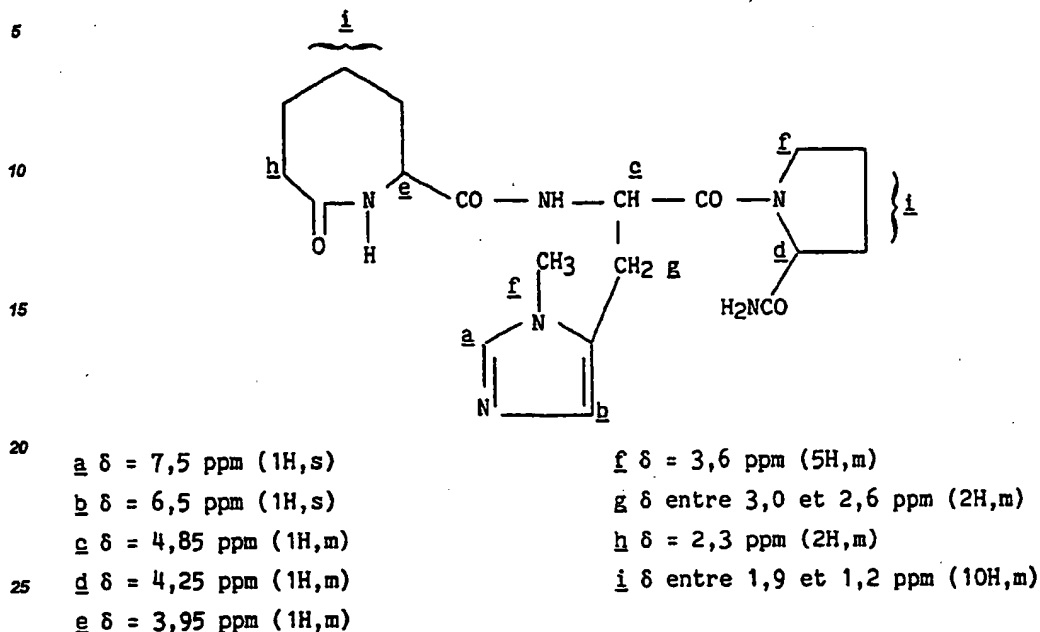
g δ entre 3,0 et 2,6 ppm (2H,m)

h δ = 2,3 ppm (2H,m)

i δ entre 1,9 et 1,2 ppm (10H,m)

EXEMPLE 16 : AZEP-(S)(N^M-Me)His-(S)Pro-NH₂ "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 15.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :**EXEMPLE 17 : AZEP-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**

30 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade B le (S)(N^ε-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le (S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ chlorhydrate décrit dans la demande de brevet français 89.08672, on obtient le produit attendu.

35 Le solvant d'éluion utilisé pour la séparation des isomères est un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 90/10/0,5.

Rendement : 87 %

Microanalyse élémentaire :

40

	C %	H %	N %
Calculé	61,20	8,22	14,27
Trouvé	61,66	7,99	14,14

EXEMPLE 18 : AZEP-(S)Leu-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après éluion de l'isomère "A" de l'exemple 17.

Microanalyse élémentaire :

50

	C %	H %	N %
Calculé	61,20	8,22	14,27
Trouvé	61,39	8,01	14,30

EXEMPLE 19 : AZEP-(S)Leu-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

55 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le (S)(N^ε-e)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlor-

hydrate par le (S)Leu-(S)Pro-NH₂ chlorhydrate, on obtient le produit attendu.

Le solvant d'élution utilisé pour la séparation des isomères est un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 90/10/0,5.

Rendement : 91 %

5 Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
10	Calculé	59,00	8,25	15,29
	Trouvé	59,14	8,50	15,11

EXEMPLE 20 : AZEP-(S)Leu-(S)Pro-NH₂ "isomère B"

15 L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 19.

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
20	Calculé	59,00	8,25	15,29
	Trouvé	59,33	8,35	14,79

EXEMPLE 21 : AZEP-(S)Lys-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

25

Stade A : AZEP-(S)Lys-_L-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

En procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le (S)Lys-_L-(S)Pro-NH₂ trifluoroacétate, on obtient le produit attendu.

30 Le solvant d'élution utilisé pour la séparation des isomères est un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque dans les proportions 90/10/0,5.

Rendement : 77 %

Stade B : AZEP-(S)Lys-(S)Pro-NH₂ "isomère A"

35

La déprotection du composé obtenu au stade A est réalisée par hydrogénolyse dans de l'éthanol en présence de charbon palladié. Après filtration du catalyseur et évaporation de l'éthanol, le produit attendu est obtenu par dissolution dans l'eau puis lyophilisation.

Microanalyse élémentaire :

40

		C %	H %	N %
45	Calculé	56,67	8,19	18,36
	Trouvé	56,26	7,89	17,95

EXEMPLE 22 : AZEP-(S)Lys-(S)Pro-NH₂ "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 21.

50 Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
55	Calculé	56,67	8,19	18,36
	Trouvé	56,12	8,27	17,90

EXEMPLE 23 : AZEP-(S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**Stade A : BOC(S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂**

5 En utilisant la technique de couplage peptidique décrite par W.KONIG et R.GEIGER (Ber, 103, 788, 1970) et le diméthylformamide comme solvant, on obtient à partir de BOC(S)Lys/z et de (1S,3S,4R)ABH-NH₂, le produit attendu après purification sur gel de silice (solvant d'éluion : dichlorométhane/méthanol : 97/3).

Rendement : 84 %

10 Stade B : (S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, chlorhydrate

Le composé obtenu au stade A est déprotégé dans de l'acétate d'éthyle chlorhydrique 4N pendant 1 heure à 0°C puis 18 heures à température ambiante.

Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité, lavage à l'éther puis séchage.

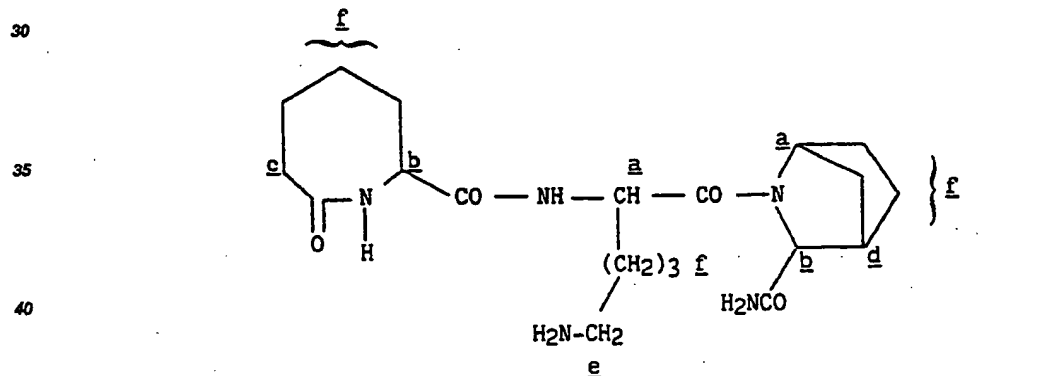
15 Rendement : 90 %

Stade C : AZEP-(S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

20 En procédant comme au stade A de l'exemple 21 mais en remplaçant le (S)Lys/z-(S)Pro-NH₂, trifluoroacétate par le (S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, chlorhydrate obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Stade D : AZEP-(S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

25 La méthode de déprotection est la même que celle utilisée au stade B de l'exemple 21.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :

a δ entre 4,6 et 4,4 ppm (2H,m)

d δ = 2,6 ppm (1H,m)

b δ entre 4,2 et 4,1 ppm (2H,m)

e δ entre 2,4 et 2,2 ppm (2H,m)

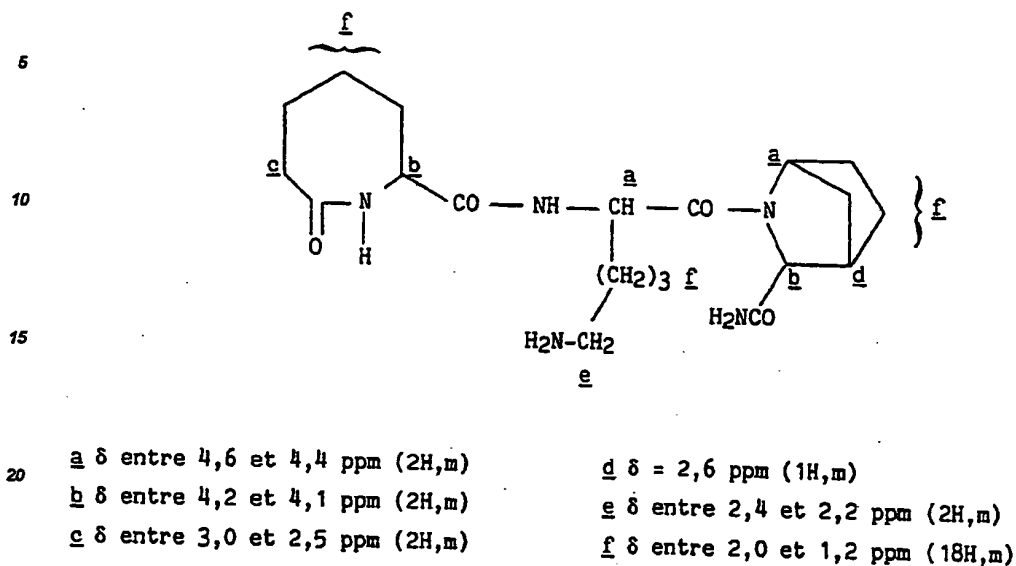
c δ entre 3,0 et 2,5 ppm (2H,m)

f δ entre 2,0 et 1,2 ppm (18H,m)

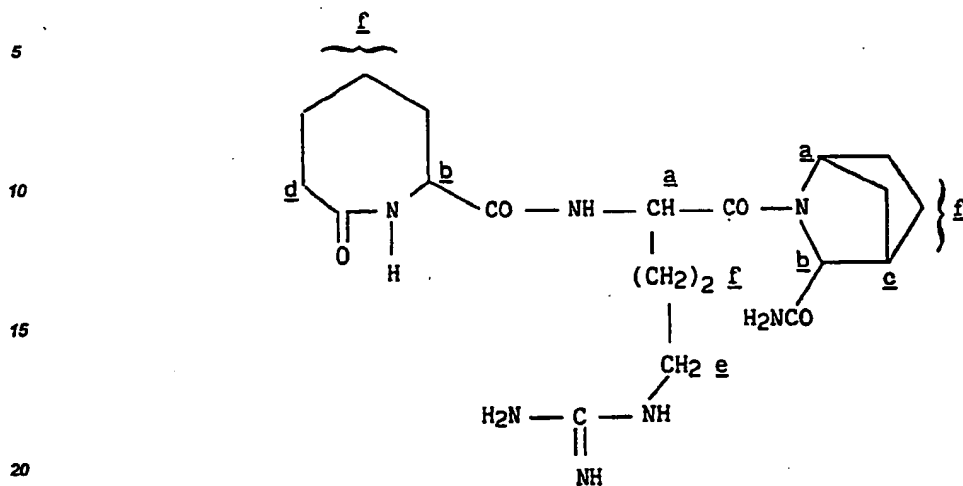
50 EXEMPLE 24 : AZEP-(S)Lys-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après déprotection de l'isomère B élué après l'isomère "A" au stade C de l'exemple 23.

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO d₆) :**EXEMPLE 25 : AZEP-(S)Arg-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"**

En procédant comme dans l'exemple 23 mais en remplaçant au stade A le BOC(S)Lys/2 par le BOC(S)Arg/NO₂, et en effectuant la déprotection du groupement arginyle avant la séparation des isomères "A" et "B", on obtient le produit attendu. Le solvant utilisé pour la séparation des isomères est un mélange acide acétique/eau : 2/1000.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆)

a δ entre 4,6 et 4,4 ppm (2H, m)

25 b δ entre 4,15 et 4,00 ppm (2H, m)

c δ = 2,65 ppm (1H, m)

d δ = 3,05 ppm (2H, m)

30 e δ entre 2,5 et 2,1 ppm (2H, m)

f δ entre 2,0 et 1,3 ppm (16H, m)

EXEMPLE 26 : AZEP-(S)Arg-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

35 L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 25.

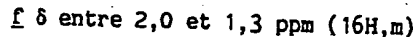
40

45

50

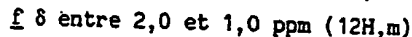
55

25

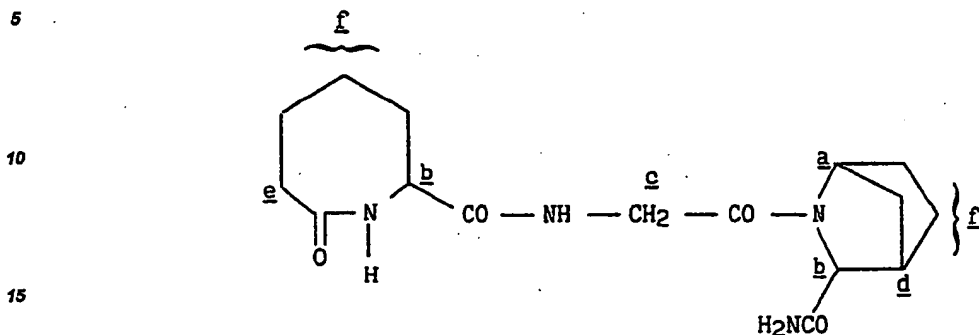


En procédant comme dans l'exemple 23 (stades A, B, C) mais en remplaçant au stade A le BOC(S)Lys_z par le BOC-Gly, on obtient le produit attendu. Le solvant utilisé pour la séparation des isomères est un mélange eau/acétonitrile/diéthylamine : 97/3/0,05.

45



L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 27.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆)

- 20
- a δ = 4,35 ppm (1H, m)
- b δ entre 4,2 et 4,1 ppm (2H, m)
- c δ entre 4,2 et 3,9 ppm (2H, Syst. AB)
- 25
- d δ entre 2,8 et 2,6 ppm (1H, m)
- e δ entre 2,5 et 2,2 ppm (2H, m)
- f δ entre 2,0 et 1,0 ppm (12H, m)

30

EXEMPLE 29 : 3-oxoBzAZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

35

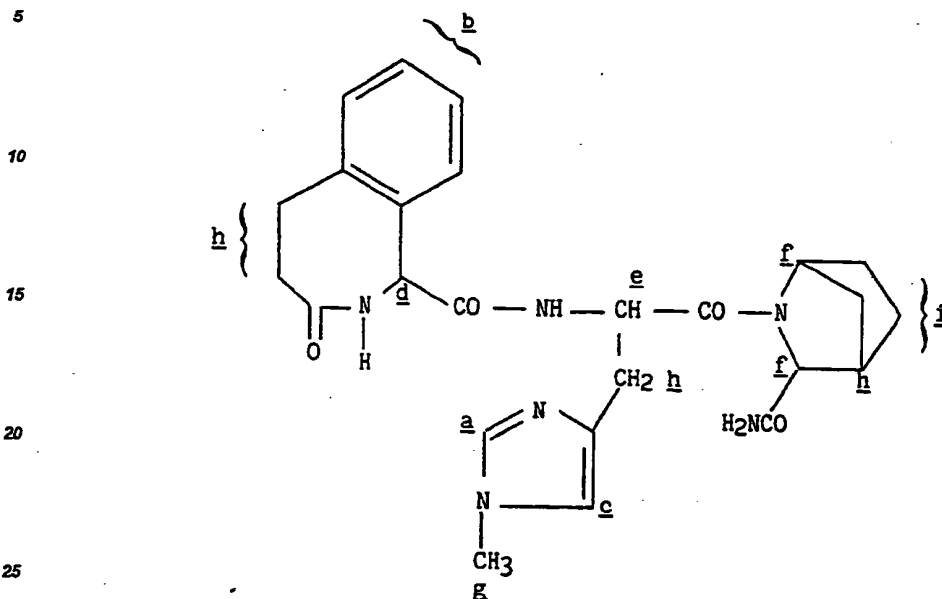
En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A l'ester éthylique de (R,S)AZEP-OH par l'ester méthylique de (R,S) 3-oxoBzAZEP-OH obtenu selon la méthode décrite au stade A à partir de méthoxy carbonyl-1 β tétralone décrit par M. PLIENINGER et Coll. (Chem. Ber. 108, 3286, 1975), on obtient le produit attendu.

40

45

50

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃) :

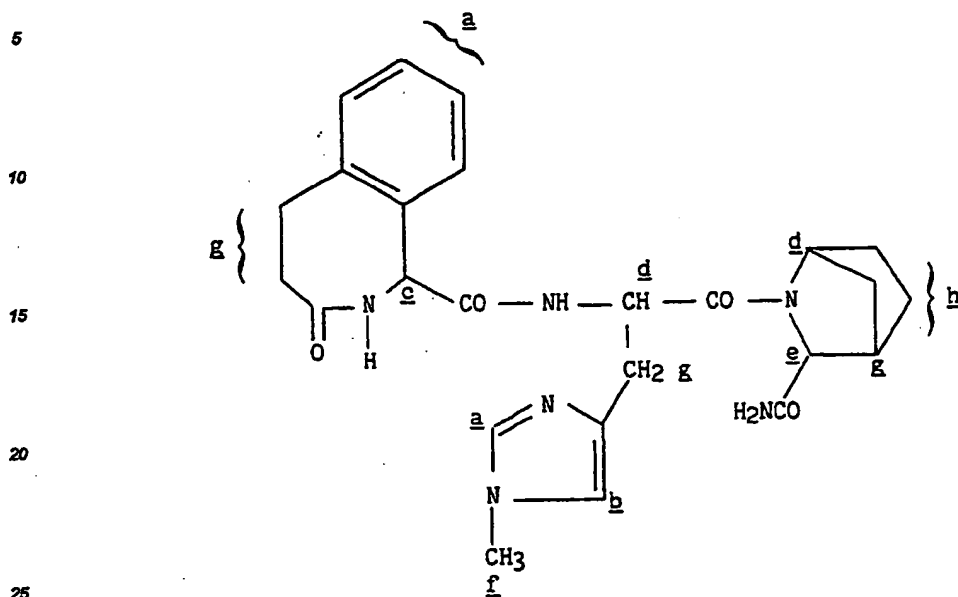
- 30
- 35
- 40
- a δ = 7,4 ppm (1H,s)
 - b δ = 7,2 ppm (4H,m)
 - c δ = 6,85 ppm (1H,s)
 - d δ = 5,05 ppm (1H,d)
 - e δ = 4,8 ppm (1H,m)
 - f δ entre 4,55 et 3,95 ppm (2H,m)
 - g δ = 3,55 ppm (3H,s)
 - h δ entre 3,0 et 2,5 ppm (7H,m)
 - i δ entre 1,6 et 1,4 ppm (6H,m)

EXEMPLE 30 : 3-oxoBzAZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

45 L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 29.

50

55

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (CDCl₃) :

a δ entre 7,4 et 7,2 ppm (5H,m)

30 b δ = 6,5 ppm (1H,s)

c δ = 5,0 ppm (1H,d)

d δ entre 4,80 et 4,55 ppm (2H,m)

35 e δ = 3,95 ppm (1H,d)

f δ = 3,45 ppm (3H,s)

g δ entre 3,1 et 2,4 ppm (7H,m)

h δ entre 1,8 et 1,4 ppm (6H,m)

40

EXEMPLE 31 : AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère A"**Stade A : N^α-N^{Py}-DiBoc(R,S)Pyr-OH**

45

43 mmoles de (R,S)Pyr-OH décrit par R.G. JONES (J.A.C.S., 71, 3994-4000, 1949) sont ajoutées à 100 ml de dioxane et 86 ml de soude 1N. Après refroidissement entre 0 et 5°C, 18,8 g de di-tert-butylidicarbonate dans 50 ml de dioxane sont ajoutés en 30 minutes. L'agitation est maintenue 20 heures à température ambiante. L'ensemble est neutralisé par addition de 86 ml d'acide chlorhydrique 1N et amené à sec. Le résidu est repris par de l'éthanol. Après filtration du chlorure de sodium et évaporation de l'éthanol, le résidu est finalement repris par 150 ml d'oxyde d'isopropyle. Après filtration et évaporation, on obtient le produit attendu.

50

Rendement : 98 %

Stade B : N^α-N^{Py}-DiBoc Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère α"

55

En utilisant la technique de couplage peptidique décrite par W. KONIG et R. GEIGER (Chem. Ber., 103, 2034, 1970), on fait réagir le produit obtenu au stade précédent avec le (1S,3S,4R)ABH-NH₂. Les isomères α et β sont séparés par chromatographie sur gel de silice.

Stade C : Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, dichlorhydrate, "isomère α"

Le produit obtenu au stade B est dissous dans du dioxane dans lequel on fait passer un courant d'acide chlorhydrique pendant trente minutes. L'ensemble est maintenu sous agitation 20 heures. Le produit attendu est obtenu par filtration, puis lavé par du dioxane et séché.

Rendement : ≈ 100 %

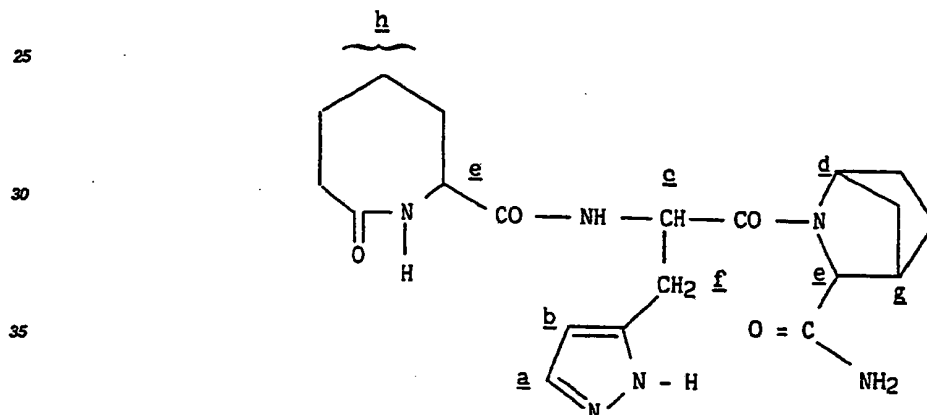
Stade D : (R,S)AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère α"

En procédant comme au stade B de l'exemple 1, mais en remplaçant le (S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ dichlorhydrate par le produit obtenu au stade précédent, on obtient le produit attendu.

Rendement : 68 %

Stade E : AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère A"

Le mélange d'isomères obtenu au stade D est séparé par chromatographie liquide préparative sur silice C₁₈ en utilisant comme éluant un mélange eau/acétonitrile/acide acétique : 95/5/0,1. Les isomères nommés "A" et "B" par ordre de sortie de colonne sont obtenus sous forme d'acétates qui sont transformés en bases par passage sur résine Amberlite IRA93, puis évaporation et lyophilisation.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆) :

a δ = 7,5 ppm (1H, d)

b δ = 6,1 ppm (1H, d)

c δ = 4,8 ppm (1H, m)

d δ = 4,6 ppm (1H, m)

e δ entre 4,1 et 3,9 ppm (2H, m)

f δ entre 3,2 et 2,7 ppm (2H, m)

g δ = 2,65 ppm (1H, m)

h δ entre 2,4 et 1,3 ppm (14H, m)

EXEMPLE 32 : AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ "isomère B"

Les stades A, B, C, D et E sont identiques à ceux de l'exemple 31. L'isomère "B" est obtenu au stade E, après élution de l'isomère "A" de l'exemple 31.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	57,68	6,78	20,18
Trouvé	57,54	6,61	19,91

EXEMPLE 33 : AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère C"

Les stades A, B, C, D et E sont identiques à ceux de l'exemple 31 mais au stade C on utilise l'isomère "β" du N^o N^{Pr} DiBoc-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂ à la place de l'isomère "α".

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	57,68	6,78	20,18
Trouvé	58,05	6,68	19,93

EXEMPLE 34 : AZEP-Pyra-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère D"

Les stades A, B, C, D et E sont identiques à ceux de l'exemple 33. L'isomère "D" est obtenu au stade E, après élution de l'isomère "C" de l'exemple 33.

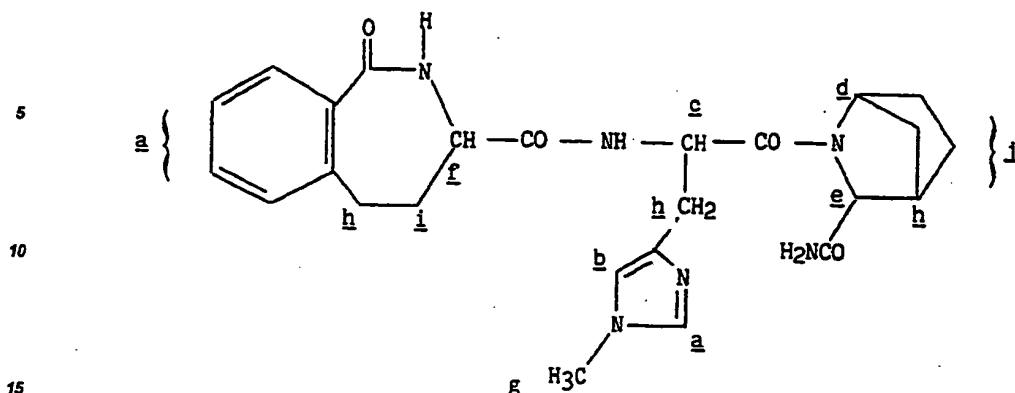
Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	57,68	6,78	20,18
Trouvé	58,00	6,58	20,23

EXEMPLES 35 à 38 : AZEP-AmPyr-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomères A, B, C et D"**EXEMPLE 39 : 1-oxoBzAZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère A"**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A l'ester éthylique de (R,S)AZEP-OH par l'ester éthylique de (R,S)1-oxoBzAZEP-OH obtenu à partir de 2-carbethoxy-α-tétralone décrite par I. UGI et Coll. (Ann., 641, 63-70, 1961), on obtient le produit attendu après séparation des isomères par chromatographie liquide (colonne de silice C₁₈, solvant d'élution : eau/acétonitrile/diéthylamine : 90/10/0,5).

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆) :

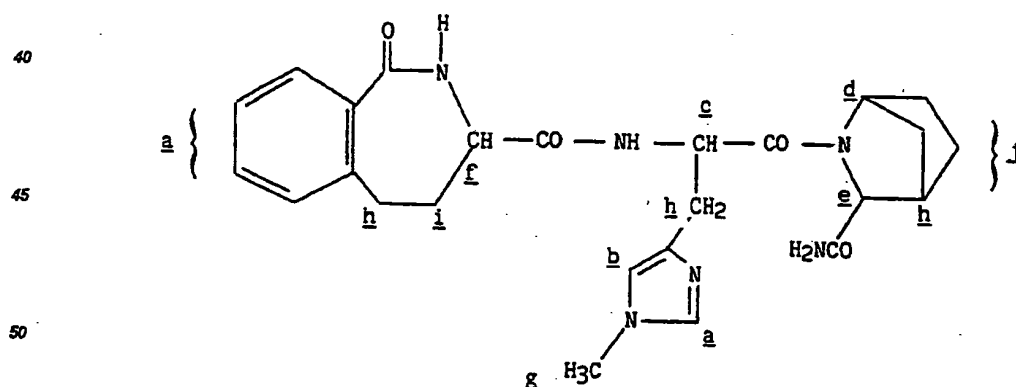


- 15
- 20
- 25
- 30
- a δ entre 7,5 et 7,2 ppm (5H, m)
 - b δ = 6,8 ppm (1H, s)
 - c δ entre 4,75 et 4,6 ppm (1H, m)
 - d δ = 4,5 ppm (1H, m)
 - e δ = 3,9 ppm (1H, d)
 - f δ entre 3,8 et 3,6 ppm (1H, m)
 - g δ = 3,55 ppm (3H, s)
 - h δ entre 3,0 et 2,4 ppm (5H, m)
 - i δ entre 2,3 et 1,8 ppm (2H, m)
 - l δ entre 1,7 et 1,3 ppm (6H, m)

EXEMPLE 40 : 1-oxoBzAZEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂, "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 39.

Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆) :



- a δ entre 7,5 et 7,2 ppm (5H, m)
 b δ = 6,8 ppm (1H, s)
 c δ entre 4,75 et 4,6 ppm (1H, m)
 5 d δ = 4,5 ppm (1H, m)
 e δ = 3,9 ppm (1H, d)
 f δ entre 3,8 et 3,6 ppm (1H, m)
 10 g δ = 3,55 ppm (3H, s)
 h δ entre 3,0 et 2,4 ppm (5H, m)
 i δ entre 2,3 et 1,8 ppm (2H, m)
 15 j δ entre 1,7 et 1,3 ppm (6H, m)

EXEMPLES 41 et 42 : 2-oxoBzAzEP-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

"isomères A et B"

20

EXEMPLES 43 et 44 : AZON-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

"isomères A et B"

25

EXEMPLE 45 et 46 : AZEC-(S)(N-Me)His-(1S,3S,4R)ABH-NH₂

"isomères A et B"

30

EXEMPLE 47 : AZEP-(S)(N-Me)His-(S)ABO-NH₂, "isomère A"

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le (1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le (S)ABO-NH₂.

Les isomères "A" et "B" sont séparés par chromatographie liquide (colonne de silice C₁₈, solvant d'élution : eau/méthanol/diéthylamine : 80/20/0,1).

35

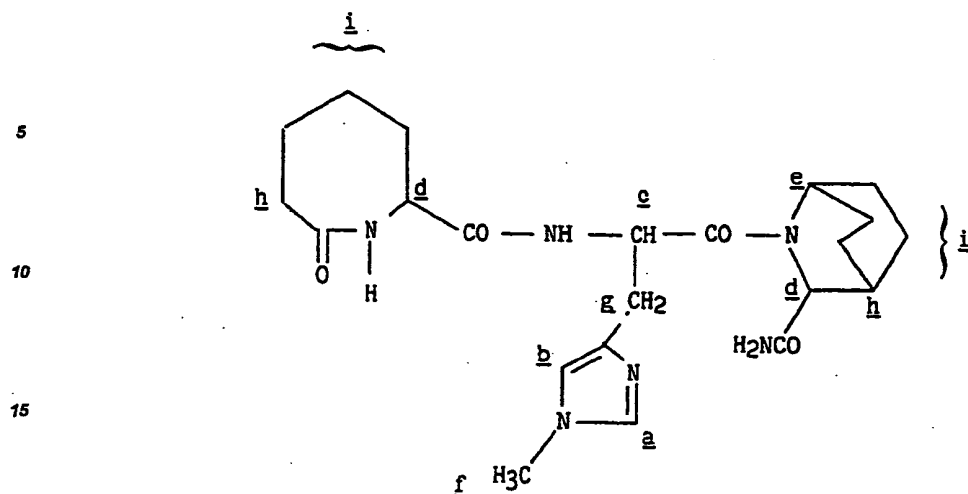
Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆) :

40

45

50

55



- 20 \underline{a} δ = 7,5 ppm (1H, s)
- \underline{b} δ = 6,9 ppm (1H, s)
- \underline{c} δ = 4,85 ppm (1H, m)
- 25 \underline{d} δ = 4,05 ppm (2H, m)
- \underline{e} δ = 3,8 ppm (1H, m)
- \underline{f} δ = 3,6 ppm (3H, s)
- \underline{g} δ entre 3,0 et 2,6 ppm (2H, m)
- 30 \underline{h} δ entre 2,4 et 2,1 ppm (3H, m)
- \underline{i} δ entre 2,0 et 1,3 ppm (1H, m)

35 **EXEMPLE 48 : AZEP-(S)(N-Me)His-(S)ABO-NH₂, "isomère B"**

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 47.

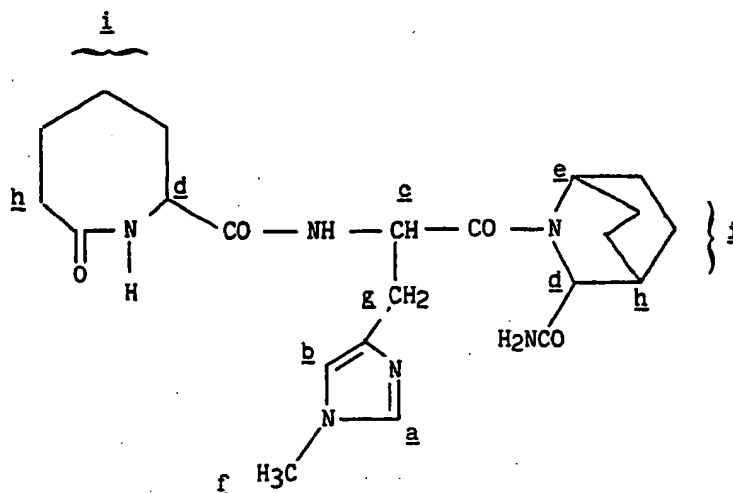
Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (DMSO D₆) :

40

45

50

55



- 20 a δ = 7,5 ppm (1H, s)
 25 b δ = 6,9 ppm (1H, s)
 30 c δ = 4,85 ppm (1H, m)
 35 d δ = 4,05 ppm (2H, m)
 40 e δ = 3,8 ppm (1H, m)
 45 f δ = 3,6 ppm (3H, s)
 50 g δ entre 3,0 et 2,6 ppm (2H, m)
 55 h δ entre 2,4 et 2,1 ppm (3H, m)
 60 i δ entre 2,0 et 1,3 ppm (1H, m)

EXEMPLE 49 : AZEP-(S)(N-Me)His-(2S,3aS,7aS)PHI-NH₂, "isomère A"

Le produit attendu est obtenu en procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le (1S,3S,4R)ABH-NH₂ par le (2S,3aS,7aS)PHI-NH₂.

Les isomères "A" et "B" sont séparés par chromatographie liquide (colonne de silice C₁₈, solvant d'élution : eau/acétonitrile/acide acétique : 97,5/2,5/0,1).

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	60,24	7,47	18,33
Trouvé	60,66	7,33	18,06

EXEMPLE 50 : AZEP-(S)(N-Me)His-(2S,3aS,7aS)PHI-NH₂, "isomère B"

L'isomère "B" est obtenu après élution de l'isomère "A" de l'exemple 49.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	60,24	7,47	18,33
Trouvé	60,34	7,17	17,91

EXEMPLE 51 : AZEP-(S)(N-Me)His-THIQ-NH₂

EXEMPLE 52 : AZEP-(S)(N-Me)His-ThiaPro-NH₂

5 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 53 : Déficit cholinergique par narcose barbiturique chez la Souris

Chez la Souris, la narcose au pentobarbital (60 mg/kg IP) entraîne dans l'hippocampe un déficit très marqué (-70 %) et reproductible de la capture de choline sodium-dépendante (HACU). La diminution de ce facteur limitant de la synthèse de l'acétylcholine témoigne de l'inhibition de la neurotransmission cholinergique, système étroitement impliqué dans les fonctions mnésiques.

Lorsqu'elle est administrée simultanément avec le pentobarbital, la TRH s'oppose à la baisse de l'HACU (10 mg/kg IP : -35 %), ce qui n'est plus le cas si elle est administrée 30 minutes avant le pentobarbital (10 mg/kg IP : -1,9 % ; 30 mg/kg IP : +4,8 %). A l'inverse, les composés de l'invention s'opposent très significativement à la baisse de l'HACU même s'ils sont administrés par voie IP 30 minutes avant le déclenchement de la narcose :

Composé de l'exemple 1 : (3 mg/kg) : -61,1 %
 (1 mg/kg) : -25,5 %
 Composé de l'exemple 5 : (0,3 mg/Kg) : -31,1 %
 Composé de l'exemple 10 : (1 mg/Kg) : -50,8 %

EXEMPLE 54 : Tremblements à l'oxotrémorine chez la Souris

Administrée à la dose de 0,5 mg/kg par voie IP, l'oxotrémorine, agoniste muscarinique non sélectif M₁-M₂, entraîne des symptômes cholinergiques d'origine centrale, tels que les tremblements. Chez les animaux témoins, le maximum d'effet trémorigène est observé après 15 minutes et cet effet disparaît totalement en 45 à 60 minutes.

L'administration de TRH (10 mg/kg IP), 30 minutes avant celle d'oxotrémorine, potentialise les tremblements (+50 %) à leur acmé d'intensité (15 minutes) mais ne les prolonge que très peu (15 minutes : +20 %). La dose minima active est de 5 mg/kg.

Dans les mêmes conditions, les composés de l'invention exercent aussi le même effet potentialisateur mais à doses minima actives beaucoup plus faibles et cet effet persiste encore 60 minutes après l'injection d'oxotrémorine. Ainsi, les doses minima actives sont par exemple les suivantes :

Composé de l'exemple 1 : 0,3 mg/Kg

Composé de l'exemple 5 : 0,1 mg/Kg

Lorsque le délai entre les administrations du produit étudié et de l'oxotrémorine est allongé, la TRH ne potentialise plus les tremblements mesurés à l'acmé, si elle est administrée 60 minutes avant l'agoniste muscarinique, alors que les dérivés de l'invention demeurent actifs même s'ils sont administrés 150 minutes auparavant.

EXEMPLE 55 : Inhibition du réflexe de retournement à la xylazine chez le Rat

L'administration d'un $\alpha 2$ agoniste central, la xylazine, chez le Rat entraîne la perte du réflexe de retournement des animaux. Cet effet est antagonisé par la yohimbine ($\alpha 2$ antagoniste) et par les agents facilitant la libération de noradrénaline.

La TRH antagonise l'effet de la xylazine et la dose efficace 50 est proche de 10 mg/kg IP. Dans les mêmes conditions, les DE50 des composés des exemples 1 et 5 sont respectivement de 0,1 et 0,3 mg/kg.

Les dérivés de l'invention facilitent donc la neurotransmission noradrénergique lorsque celle-ci est inhibée préalablement.

Composition pharmaceutique**EXEMPLE 56 :**

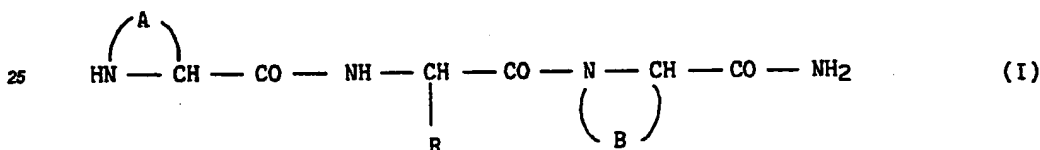
5 Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg du composé de l'exemple 1 :

Composé de l'exemple 1	10 g
Hydroxy propyl cellulose	2 g
10 Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
15 Talc	3 g

Revendications

20

1/ Composés de formule générale (I) :



30 dans laquelle:

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

- un groupement 2-oxoperhydroazepin-7-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazocin-8-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazonin-9-yl
- 35 - un groupement 2-oxoperhydroazecin-10-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,4,7-tétrahydrobenzo[e]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,6,7-tétrahydrobenzo[d]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,5,6,7-tétrahydrobenzo[c]azepin-7-yl

40 B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique choisie parmi les structures suivantes :

- 2-azabicyclo [2.2.1] heptane,
- 2-azabicyclo [2.2.2] octane éventuellement substitué en position 1 et 4 par un ou deux groupements alkylés (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,
- perhydroindole,
- 45 - perhydroisoindole,
- indoline,
- isoindoline,
- perhydroquinoléine,
- perhydroisoquinoléine,
- 50 - 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
- 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
- cyclopenta [b] pyrrolidine,
- pyrrolidine éventuellement substituée par un ou deux groupements alkyles (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,
- pipéridine,
- 55 - thiazolidine.

R représente :

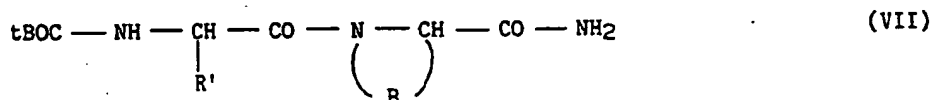
- un atome d'hydrogène
- un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino ou



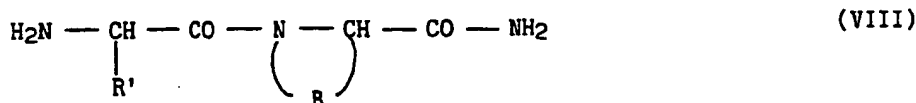
dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation, qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) :



dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₈) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle (Z) ou un groupement guanidino lui-même protégé par exemple par un radical nitro, un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle, un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle, pour conduire à un dérivé de formule (VII):



dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, dont on sépare, si on le souhaite, les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation, que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par exemple le dioxanne ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :



dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, qui est couplé avec un troisième amino-acide, protégé de formule (IX) :



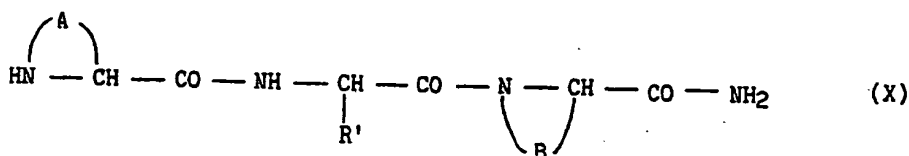
dans laquelle R' est un radical succinimide pour conduire :

– ou bien :

à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est différent d'un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé, ou guanidino protégé ou différent d'un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé,

dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

– ou bien : à un dérivé de formule (X)



dans le cas où A et B ont la même signification que dans la formule (I) et R' est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé ou guanidino protégé ou R' est un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé,

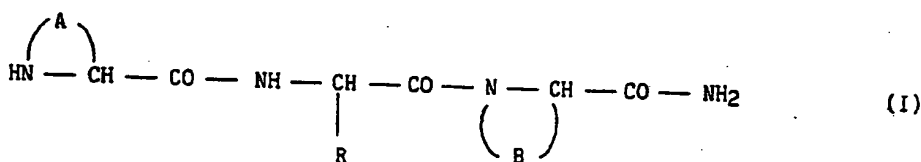
dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique des séparation et que l'on déprotège par hydrogénation catalytique, par exemple, pour conduire à un dérivé de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

8/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 utiles pour le traitement des désordres cognitifs et des troubles neuro-comportementaux associés au vieillissement et aux maladies dégénératives du système nerveux, aiguës ou chroniques comme la maladie d'Alzheimer, l'accident vasculaire cérébral, le traumatisme spinal ou la sclérose amyotrophique latérale.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1/ Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

- un groupement 2-oxoperhydroazepin-7-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazocin-8-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazonin-9-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazecin-10-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,4,7-tétrahydrobenzo[e]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,6,7-tétrahydrobenzo[d]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,5,6,7-tétrahydrobenzo[c]azepin-7-yl

B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique choisie parmi les structures suivantes :

- 2-azabicyclo [2.2.1] heptane,
- 2-azabicyclo [2.2.2] octane éventuellement substitué en position 1 et 4 par un ou deux groupements alkyles (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,
- perhydroindole,
- perhydroisoindole,
- indoline,
- isoindoline,
- perhydroquinoléine,
- perhydroisoquinoléine,
- 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
- 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
- cyclopenta [b] pyrrolidine,
- pyrrolidine éventuellement substituée par un ou deux groupements alkyles (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,

- pipéridine,
- thiazolidine.

R représente :

- 5 - un atome d'hydrogène
- un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino ou un groupement guanidino,
- un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle (C_1-C_4) linéaire ou ramifié,
10 - un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle,
- un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué par un groupement amino,
leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
caractérisé en ce que l'on protège la fonction amine d'un amino-acide de formule (II), dont on a éventuellement séparé les isomères par une technique classique de séparation :



20 dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), par un radical protecteur (P) tel que le tert. butoxycarbonyle (tBOC) ou le benzyloxycarbonyle (Z) sous l'action d'un réactif approprié pour conduire à un dérivé de formule (III) :



30 dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, sur lequel on fait réagir, à une température comprise entre -15 et 0°C, en présence de triéthylamine, le chloroformiate d'éthyle puis l'ammoniaque, pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



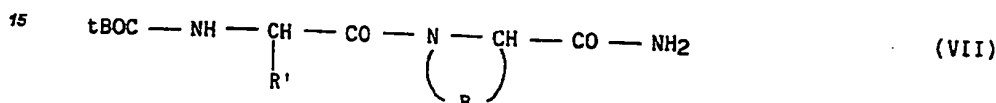
dans laquelle B et P ont la même signification que précédemment, que l'on déprotège par un procédé approprié comme par exemple l'action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre tel que le dioxane ou l'acétate d'éthyle dans le cas où P = tBOC ou par hydrogénation dans le cas où P = Z, pour conduire à un dérivé de formule (V) :



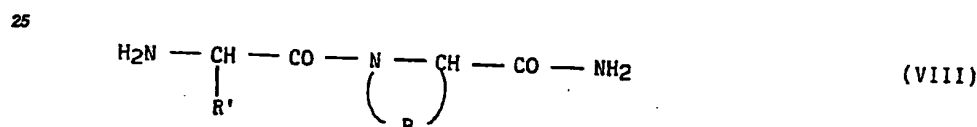
dans laquelle B a la même signification que dans la formule (I), dont on sépare, si on le souhaite, les isomères par une technique classique de séparation, qui est couplé avec un deuxième amino-acide protégé de formule (VI) :



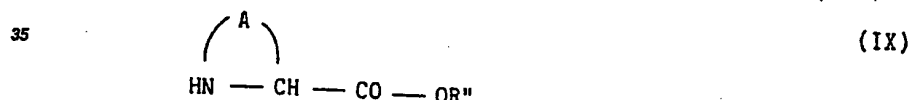
5 dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle (Z) ou un groupement guanidino lui-même protégé par exemple par un radical nitro, un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle (C₁-C₄) linéaire ou ramifié, un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle, un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle, pour conduire à un dérivé de formule (VII).



20 dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, dont on sépare, si on le souhaite, les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation, que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par exemple le dioxanne ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :



30 dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, qui est couplé avec un troisième amino-acide, protégé de formule (IX) :



dans laquelle R'' est un radical succinimide pour conduire :

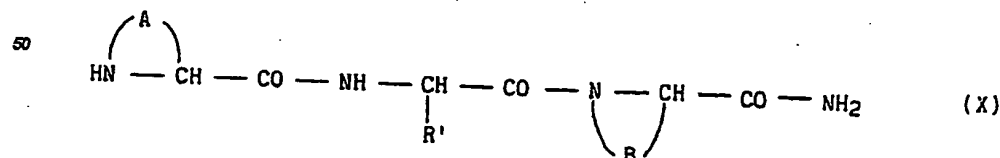
40 - ou bien :

à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est différent d'un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé, ou guanidino protégé ou différent d'un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé,

45 dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien :

à un dérivé de formule (X)



55 dans le cas où A et B ont la même signification que dans la formule (I) et R' est un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé ou guanidino protégé ou R' est un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé,

dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on déprotège par hydrogénation catalytique, par exemple, pour conduire à un dérivé de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 2/ Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés tels que A forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle 2-oxoperhydroazepine, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

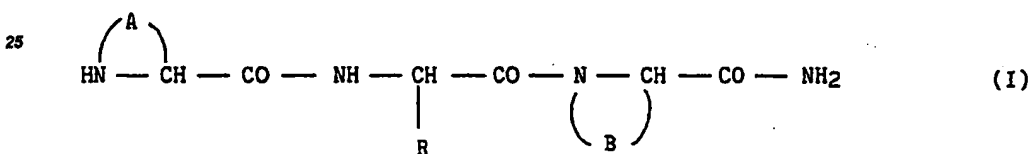
3/ Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle 2-azabicyclo[2.2.1]heptane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le AZEP-(N-Me)His-ABH-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, AZEP représentant le radical 7-carbonyl-perhydroazepin-2-one, (N-Me)His le radical 1-méthylhistidyle, et ABH le radical 2-aza3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

15 5/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, AZEP représentant le radical 7-carbonyl-perhydroazepin-2-one, His le radical histidyle et Pro le radical prolyle.

20 Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1/ Procédé de préparation des composés de formule générale (I):



dans laquelle :

A représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié :

- un groupement 2-oxoperhydroazepin-7-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazocin-8-yl
- 35 - un groupement 2-oxoperhydroazonin-9-yl
- un groupement 2-oxoperhydroazecin-10-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,4,7-tétrahydrobenzo[e]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,3,6,7-tétrahydrobenzo[d]azepin-7-yl
- un groupement 2-oxo-2,5,6,7-tétrahydrobenzo[c]azepin-7-yl

40 B représente avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié une structure polycyclique choisie parmi les structures suivantes :

- 2-azabicyclo [2.2.1] heptane,
- 2-azabicyclo [2.2.2] octane éventuellement substitué en position 1 et 4 par un ou deux groupements alkyles (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,
- 45 - perhydroindole,
- perhydroisoindole,
- indoline,
- isoindoline,
- perhydroquinoléine,
- 50 - perhydroisoquinoléine,
- 1,2,3,4-tétrahydroquinoléine,
- 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,
- cyclopenta [b] pyrrolidine,
- pyrrolidine éventuellement substituée par un ou deux groupements alkyles (C₁-C₄) linéaires ou ramifiés,
- 55 - pipéridine,
- thiazolidine.

R représente :

- un atome d'hydrogène

- 5



20



30



40

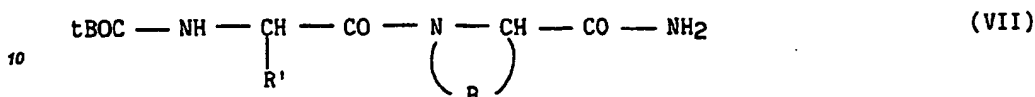


50

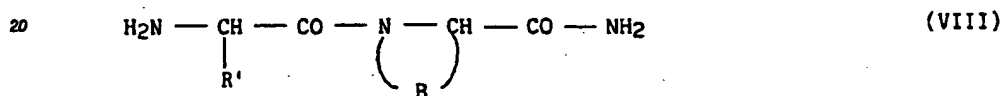


42

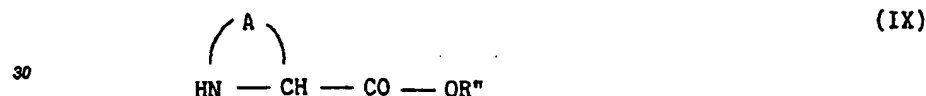
lement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle (Z) ou un groupement guanidino lui-même protégé par exemple par un radical nitro, un groupement (imidazol-4-yl) méthyle éventuellement substitué sur l'un des atomes d'azote par un radical alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement (pyrazol-3-yl) méthyle, un groupement (pyridin-2-yl) méthyle éventuellement substitué par un groupement amino protégé par exemple par un radical benzyloxycarbonyle, pour conduire à un dérivé de formule (VII).



dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, dont on sépare, si on le souhaite, les diastéréoisomères ou énantiomères par une technique classique de séparation, que l'on déprotège ensuite par action de l'acide chlorhydrique gazeux dans un solvant anhydre comme par exemple le dioxanne ou l'acétate d'éthyle pour conduire à un dérivé de formule (VIII) :

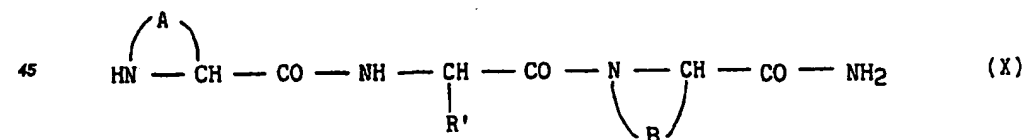


dans laquelle R' et B ont la même signification que précédemment, qui est couplé avec un troisième amino-acide, protégé de formule (IX) :



dans laquelle R'' est un radical succinimide pour conduire :

- ou bien :
à un dérivé de formule (I) dans le cas où R' est différent d'un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé, ou guanidino protégé ou différent d'un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- ou bien
à un dérivé de formule (X)



dans le cas où A et B ont la même signification que dans la formule (I) et R' est un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué par un groupement amino protégé ou guanidino protégé ou R' est un groupement (pyridin-2-yl) méthyle substitué par un groupement amino protégé, dont on sépare, si on le désire, les isomères selon une technique classique de séparation et que l'on déprotège par hydrogénation catalytique, par exemple, pour conduire à un dérivé de formule (I), dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation puis, si nécessaire, que l'on transforme en sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2/ Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés tels que A forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle 2-oxoperhydroazepine, leurs énantiomères, diastéréoisomères

et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3/ Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés tels que B forme avec les atomes d'azote et de carbone avec lesquels il est lié un cycle 2-azabicyclo[2.2.1]heptane, leurs énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 4/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le AZEP-(N⁺-Me)His-ABH-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, AZEP représentant le radical 7-carbonyl-perhydroazepin-2-one, (N⁺-Me)His le radical 1-méthylhistidyle, et ABH le radical 2-aza-3-carbonylbicyclo[2.2.1]heptane.

10 5/ Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé qui est le AZEP-(S)His-(S)Pro-NH₂, ses énantiomères, diastéréoisomères et épimères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, AZEP représentant le radical 7-carbonyl-perhydroazepin-2-one, His le radical histidyle et Pro le radical prolyle.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 1624

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
D, A	EP-A-217 688 (ADIR ET COMPAGNIE) * le document en entier *	1-8	C07K5/08 A61K37/43
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07K A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Date de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25 SEPTEMBRE 1991	Examinateur GROENENDIJK M. S. M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM L503 (01/92) (P0402)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Applicant: FRICK, et al.
Appl. No.: 10/734,573
Filing Date: 12/12/2003
Docket No.: DEAV2002/0087 US NP
PRIOR ART